

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
28. Juli 2005 (28.07.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2005/068456 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 409/14**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/014870

(22) Internationales Anmeldedatum:  
31. Dezember 2004 (31.12.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102004002044.2 15. Januar 2004 (15.01.2004) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]**; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **BERWE, Mathias** [DE/DE]; Brunsberge 10, 45549 Sprockhövel (DE). **THOMAS, Christian** [DE/DE]; Falkenberg 28, 42113 Wuppertal (DE). **REHSE, Joachim** [DE/DE]; Am Kloster 12, 42799 Leichlingen (DE). **GROTJOHANN, Dirk** [DE/DE]; Wilhelm-Leuschner-Str. 9, 51377 Leverkusen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER HEALTHCARE AG**; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

**WO 2005/068456 A1**

(54) Title: PRODUCTION METHOD

(54) Bezeichnung: HERSTELLVERFAHREN

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidine-5-yl)-methyl)-2-thiophene carboxamide from 2-[(2S)-2-oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dione, 4-(4-aminophenyl)-3-morpholinone, and 5-chlorothiophene-2-carbonyl chloride.

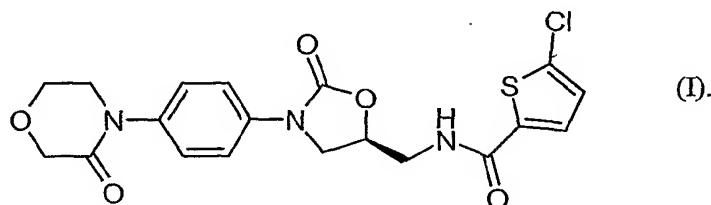
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid ausgehend von 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion, 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon und 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid.

Herstellverfahren

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid ausgehend von 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion, 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon und

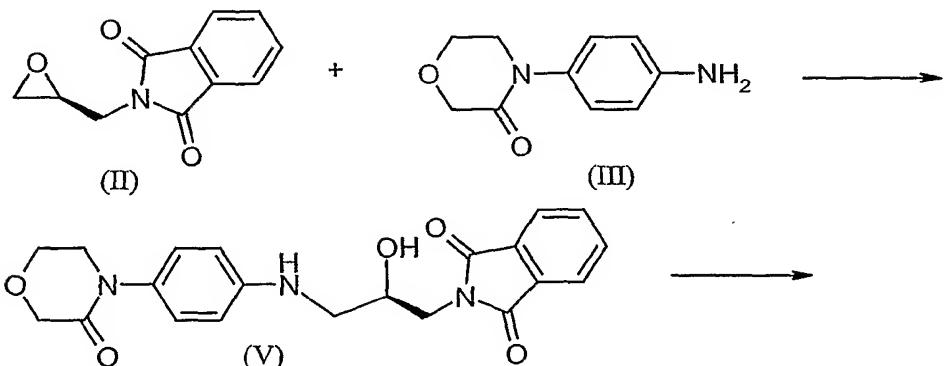
5 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid.

Die Verbindung 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid ist aus WO-A 01/47919 bekannt und entspricht der Formel (I)



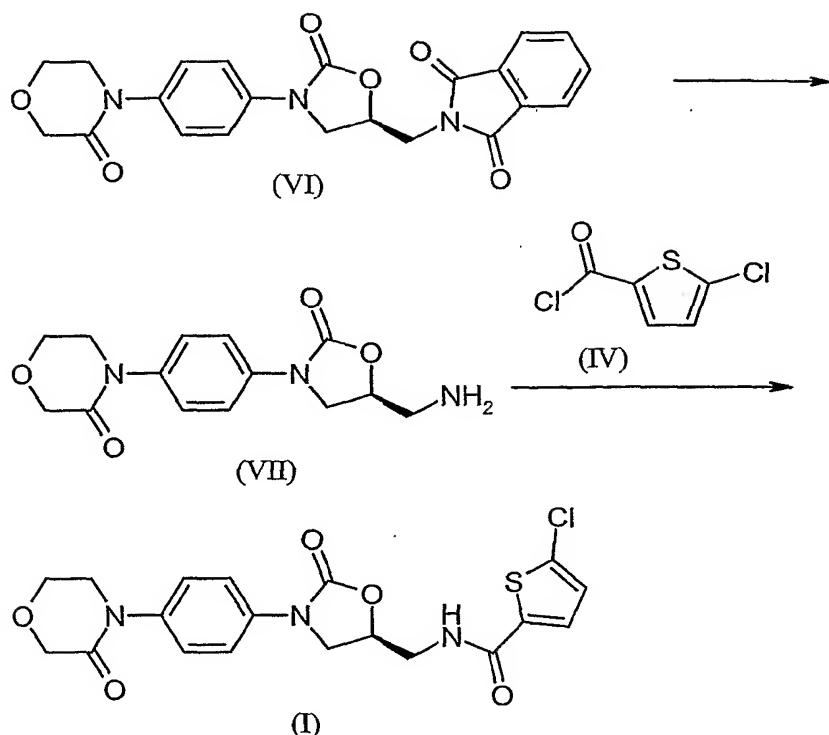
Die Verbindung der Formel (I) wirkt als Inhibitor des Blutgerinnungsfaktors Xa und kann als  
10 Mittel zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen insbesondere Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen eingesetzt werden.

15 In WO-A 01/47919 ist auch eine Methode zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) im Gramm-Bereich, ausgehend von den gleichen Ausgangsverbindungen 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (II), 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (III) und 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV), beschrieben:



20

- 2 -

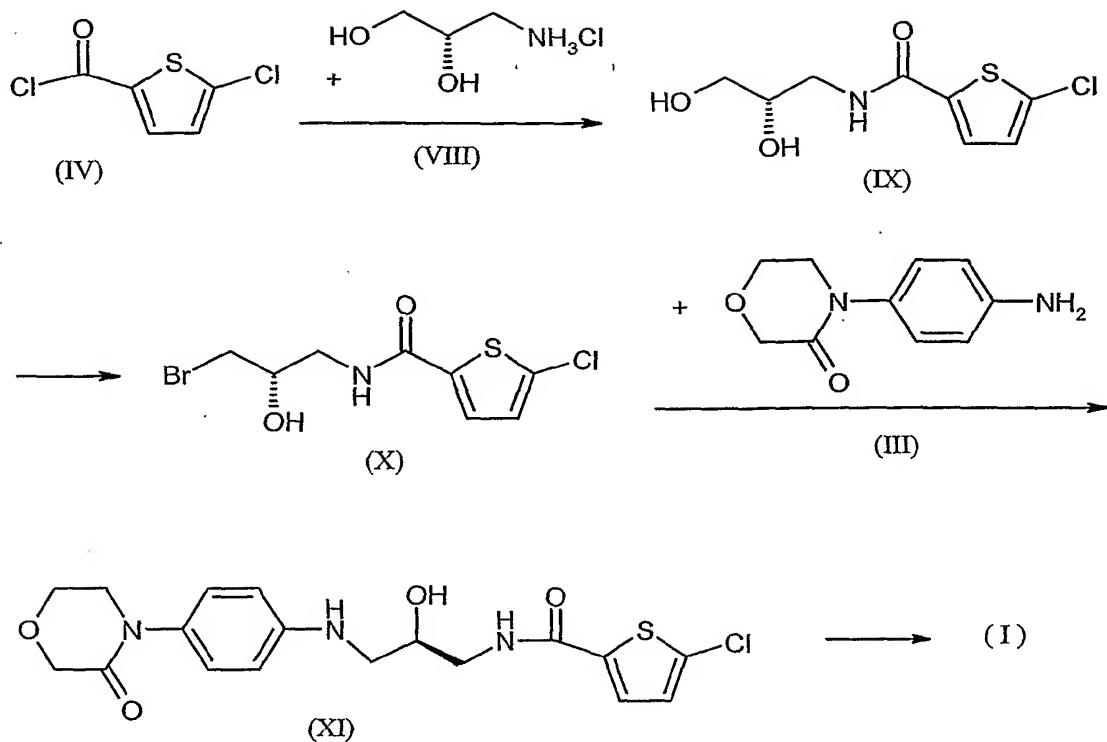


Hierbei wird 2-[*(2S*)-2-Oxiranylmethyl]-1*H*-isoindol-1,3(*2H*)-dion (II) mit 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (III) zu 2-((2*R*)-2-Hydroxy-3-{[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}propyl)-1*H*-isoindol-1,3(*2H*)-dion (V) umgesetzt. Anschließend wird (V) mit einem Phosgenäquivalent in 2-((5*S*)-2-Oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-1*H*-isoindol-1,3(*2H*)-dion (VI) überführt. Die Abspaltung der Phthalimidschutzgruppe liefert 4-{4-[*(5S*)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}morpholin-3-on (VII), das abschließend mit 5-Chlorothiophen-2-carbonylchlorid (IV) zu 5-Chlor-N-{(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-2-thiophencarboxamid (I) umgesetzt wird.

Dieses aus WO-A 01/47919 bekannte Verfahren weist aber verschiedene Nachteile in der Reaktionsführung auf, die sich besonders ungünstig bei der Herstellung der Verbindung der Formel (I) in technischem Maßstab auswirken.

In DE 10300111.5 ist ein Alternativverfahren für die Synthese der Verbindung der Formel (I) ausgehend von 5-Chlorothiophen-2-carbonylchlorid (IV), (2*S*)-3-Amino-propan-1,2-diol Hydrochlorid (VIII) und 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (III) offenbart:

- 3 -



Hierbei wird 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV) mit (2S)-3-Amino-propan-1,2-diol Hydrochlorid (VIII) zu 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-2,3-dihydroxy-propyl)-amid (IX) umgesetzt. Anschließend wird (IX) in 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-3-brom-2-hydroxy-propyl)-amid (X) überführt, das dann mit 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (III) zu 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-{(R)-2-hydroxy-3-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylamino]-propyl}-amid (XI) umgesetzt wird. Abschließend wird (XI) mit Phosgen oder einem Phosgenäquivalent zu 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) umgesetzt.

- 10 Diese Alternativsynthese erlaubt eine Durchführung in technischem Maßstab, allerdings werden teilweise toxische Lösungsmittel oder Reagenzien verwendet. Dies ist *per se* von Nachteil, darüber hinaus müssen diese toxischen Substanzen aus dem Endprodukt (I) bis unterhalb die jeweils im Produkt aus regulatorischen Gründen zulässige Höchstgrenze entfernt werden, was einen zusätzlichen Aufwand bedeutet.

15 Daraus ergibt sich die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein vereinfachtes Verfahren zur Herstellung der Verbindung (I) in technischem Maßstab unter Vermeidung toxischer Lösungsmittel oder Reagenzien insbesondere in den letzten Verfahrensschritten bereitzustellen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass sich durch Modifikation bestimmter Reaktionsparameter bei der aus WO-A 01/47919 bekannten Synthese die Verbindung der Formel (I) auch in größeren Mengen in guter Ausbeute und Reinheit herstellen lässt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor-N-  
5 {{(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl} -methyl}-2-thiophencarbox-  
amid der Formel (I) durch Umsetzung von 4-{4-[{(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-  
yl]phenyl}morpholin-3-on (VII) Hydrochlorid mit 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV), da-  
durch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe  
von Ether, Alkohol, Keton und Wasser oder in einem Gemisch davon unter Verwendung einer  
10 anorganischen Base durchgeführt wird.

Als geeignete Lösungsmittel seien beispielhaft und vorzugsweise genannt: Ether wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Diisopropylether oder Methyl-tert.-butylether; Alkohole wie Methanol, Ethanol, iso-Propanol, n-Propanol, n-Butanol, iso-Butanol, sec. Butanol oder tert.-Butanol; Ketone wie Methyl-ethylketon, Methyl-isobutylketon oder Aceton oder Wasser oder Gemische aus zwei oder  
15 mehr der aufgeführten Lösungsmittel.

Besonders bevorzugt als Lösungsmittel sind Ketone oder Gemische von Ketonen mit Wasser, insbesondere Aceton oder vorzugsweise Gemische von Aceton mit Wasser.

Als geeignete anorganische Basen seien beispielhaft und vorzugsweise genannt: Alkali- (z.B. Natrium- und Kalium-) und Erdalkali- (z.B. Calcium- und Magnesium-) hydroxide, Alkali- und Erd-  
20 alkalicarbonate oder Alkali- und Erdalkalihydrogencarbonate.

Besonders bevorzugt als anorganische Base sind Natriumhydroxid, Natriumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, insbesondere Natriumcarbonat.

Die Umsetzung von Aminomethyloxazolidinon (VII) Hydrochlorid mit Chlorthiophencarbon-  
säurechlorid (IV) wird bevorzugt in einem Aceton/Wasser-Gemisch als Lösungsmittel unter Ver-  
wendung von Natriumcarbonat als Base durchgeführt.  
25

Hierbei ist das Aceton/Wasser-Verhältnis über einen großen Bereich variierbar, vorzugsweise beträgt es 0,5 bis 1,5 (v/v), insbesondere 0,9 bis 1,1 (v/v).

Auf diese Weise kann zum einen das cancerogene Pyridin, das in dem in WO-A 01/47919 be-  
schrieben Verfahren als Lösungsmittel und Base verwendet wird, vermieden werden. Außerdem  
30 kann erfindungsgemäß die technisch aufwendige chromatographische Reinigung des Produktes (I)  
umgangen werden.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird vorzugsweise eine wässrige Natriumcarbonatlösung vorgelegt, in die zunächst Aceton und dann Aminomethyloxazolidinon (VII) Hydrochlorid und anschließend Chlorthiophencarbonsäurechlorid (IV) eingetragen werden. Die Zugabe der Reaktanden erfolgt vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen 0 und 20°C, 5 insbesondere zwischen 10 und 15°C. Nach erfolgter Zugabe wird der Reaktionsansatz dann bei einer Temperatur zwischen 40 und 55°C, vorzugsweise bei ca. 50°C nachgeführt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur kann das Produkt dann in einfacher Weise durch Filtration isoliert werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird das durch die oben beschriebene Filtration erhaltene Rohprodukt der Verbindung der Formel (I) in einem anschließenden Schritt zur weiteren Reinigung aus Essigsäure umkristallisiert.  
10

Die Herstellung von Aminomethyloxazolidinon (VII) erfolgt, wie bereits auch in WO-A 01/47919 offenbart, durch Abspaltung der Phthalimidschutzgruppe von Oxazolidinonmethylphthalimid (VI) mit Methylamin in Ethanol als Lösungsmittel. Nach erfolgter Umsetzung wird aber noch, anders als in WO-A 01/47919 beschrieben, wässrige Salzsäure bei erhöhter Temperatur zum Reaktions- 15 gemisch bis zu einem pH-Wert zwischen 1 und 4, bevorzugt zwischen 2 und 3 gegeben. Die Zugabe erfolgt bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen 50 und 60°C. Auf diese Weise wird Aminomethyloxazolidinon (VII) in einfacher Weise rein in Form seines Hydrochlorides isoliert, das hierbei kristallin und gut filtrierbar anfällt.

Das Verfahren gemäß WO-A 01/47919, bei dem das nach Einengen des Reaktionsgemisches 20 erhaltene Rohprodukt Aminomethyloxazolidinon (VII) direkt in der weiteren Umsetzung mit Chlorthiophencarbonsäurechlorid (IV) eingesetzt wird, hat dagegen den Nachteil, dass die Nebenkomponenten dieser Reaktion, die im Rohprodukt von Aminomethyloxazolidinon (VII) enthalten sind, die anschließende Herstellung des Endproduktes (I) behindern und das Produkt (I) zusätzlich verunreinigen. Im Gegensatz dazu ermöglicht die Verwendung von erfindungsgemäß als Hydro- 25 chlorid in reiner Form in Substanz isoliertem Aminomethyloxazolidinon (VII) in der folgenden Umsetzung mit Chlorthiophencarbonsäurechlorid (IV) eine verbesserte Reaktionsführung, wobei unerwünschte Nebenreaktionen vermieden werden und ein reineres Produkt erhalten wird, so dass die aufwendige chromatographische Reinigung vermieden werden kann.

Die Herstellung von Oxazolidinonmethylphthalimid (VI) erfolgt, wie bereits auch in WO-A 30 01/47919 offenbart, durch Cyclisierung der Hydroxyaminoverbindung (V) mit einem Phosgenäquivalent, beispielhaft und vorzugsweise mit N,N-Carbonyldiimidazol. Im Unterschied zu den in WO-A 01/47919 offenbarten Reaktionsbedingungen wird die Umsetzung aber statt in Gegenwart von Dimethylaminopyridin als Katalysator und Tetrahydrofuran als Lösungsmittel erfindungsgemäß ohne Katalysator in N-Methylpyrrolidon oder Toluol, vorzugsweise in Toluol als Lösungs-

mittel durchgeführt. Dadurch ist es auch möglich, entstandenes Oxazolidinonmethylphthalimid (VI) statt durch aufwendige chromatographische Reinigung durch einfache Filtration zu isolieren.

Die Herstellung des Hydroxyamins (V) erfolgt, wie bereits auch in WO-A 01/47919 offenbart,  
5 durch Umsetzung von (S)-Epoxyphthalimid (II) mit Anilinomorpholinon (III) in wässrigem Ethanol als Lösungsmittel bei einer Reaktionstemperatur von 60°C. Anders als in WO-A 01/47919 offenbart, beträgt das Ethanol/Wasser Verhältnis (v/v) aber statt 9:1 erfindungsgemäß 1:1 bis 1:3, vorzugsweise 1:2 (v/v) und es ist nicht mehr erforderlich, das Edukt (II) nachzudosieren. Statt dessen wird der Reaktionsansatz zwischen 24 und 48 Stunden, vorzugsweise ca. 36 Stunden, bei  
10 einer Temperatur zwischen 55 und 65°C gerührt.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird das Reaktionsgemisch nach ein bis zwei Stunden Reaktionsdauer mit Impfkristallen des Reaktionsprodukts (V) versetzt, so dass das Reaktionsprodukt auszukristallisieren beginnt.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird der  
15 Reaktionsansatz gegen Ende der Reaktionszeit unter Rückfluss erhitzt, wobei die Suspension erhalten bleibt, und anschließend wieder auf die Reaktionstemperatur zwischen 55 und 65°C abkühlt.

Dieses Aufheizen zum Rückfluss wird gegebenenfalls wiederholt, vorzugsweise wird insgesamt zweimal aufgeheizt.

20 Die Synthese der Ausgangsverbindung (S)-Epoxyphthalimid (II) ist beispielsweise in [A. Gutcait et al. *Tetrahedron Asym.* 1996, 7, 1641] beschrieben. Außerdem ist die Substanz kommerziell erhältlich, beispielsweise bei der Firma Daiso Ltd., Japan.

Die Synthese der Ausgangsverbindung Anilinomorpholinon (III) ist beispielsweise in WO-A 01/47919, Seite 55 bis 57 oder in DE 10342570.5 ausführlich beschrieben.

25 Die einzelnen Stufen des erfindungsgemäßen Verfahrens können bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0,5 bis 5 bar). Sofern nicht anders angegeben arbeitet man im allgemeinen bei Normaldruck.

Die Erfindung wird nachstehend durch ein bevorzugtes Ausführungsbeispiel näher erläutert, auf welches sie jedoch nicht eingeschränkt ist. Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich alle  
30 Mengenangaben auf Gewichtsprozente.

**Synthese von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I)**

**a) 2-((2R)-2-Hydroxy-3-{[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}propyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion (V)**

5      1173 g 2-[(2*S*)-2-Oxiranylmethyl]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion (II) und 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (III) werden bei 20°C mit 6,7 l Wasser und 14,4 l Ethanol versetzt. Die Suspension wird auf 58 bis 60°C erwärmt und die entstandene Lösung 36 Stunden nachgerührt. Nach 2 Stunden wird der Reaktionsansatz mit 5 g kristallinem 2-((2*R*)-2-Hydroxy-3-{[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}propyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion (V) versetzt, woraufhin die Kristallisation des Produktes beginnt. Nach Abkühlen auf 26°C wird das ausgefallene Reaktionsprodukt abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und dann getrocknet.

Ausbeute: 1522 g; entspricht 81,4 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 215°C

15      **b) 2-((5*S*)-2-Oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion (VI)**

2641 g 2-((2*R*)-2-Hydroxy-3-{[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}propyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion (V) werden in 22 l Toluol suspendiert und bei 19°C mit 1300 g N,N-Carbonyldiimidazol versetzt. Der Reaktionsansatz wird anschließend eine Stunde unter Rückfluss erhitzt und dann bei 60°C mit 4,5 l Ethanol versetzt. Nach Abkühlen auf 25 bis 30°C wird das ausgefallene Reaktionsprodukt abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und dann getrocknet.

Ausbeute: 2756 g; entspricht 97,9 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 220,5°C

**c) 4-{4-[(5*S*)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}morpholin-3-on (VII)**

1360 g 2-((5*S*)-2-Oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion (VI) werden bei 22°C in 10,2 l Ethanol suspendiert und mit 1103 g Methylaminlösung (40%ig in Wasser) versetzt. Der Reaktionsansatz wird anschließend auf 60 bis 63°C erwärmt und die entstandene Lösung 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen auf 55 bis 60°C wird mit insgesamt 2348 g Salzsäurelösung (20 %ig in Wasser) bis zu einem pH-Wert von 2,7 versetzt, woraufhin die Kristallisation des Produktes beginnt. Nach Abkühlen auf 20°C wird das ausgefallene Reaktionsprodukt abgesaugt, mit Methanol gewaschen und dann getrocknet.

Ausbeute: 875 g; entspricht 82,7 % der Theorie.

Schmelzpunkt: Zersetzung oberhalb 280°C

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 3.25 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.98 (m, 3H), 4.42 (m, 3H), 4.97 (m, 1H), 7.42 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.57 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.44 (s (br.), 3H) ppm.

5    **d) 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I)**

**1. Schritt: 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV)**

10    3,00 kg 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (kommerziell erhältlich) werden in 8,48 kg Toluol suspendiert und auf 75 bis 80°C erwärmt. Bei dieser Temperatur werden 2,63 kg Thionylchlorid über einen Zeitraum von 85 Minuten zugetropft, anschließend wird 30 Minuten bei 75 bis 80°C und dann bei Rückflusstemperatur bis zur Beendigung der Gasentwicklung nachgeführt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch bei verminderter Druck und sukzessiv zunehmender Innen-temperatur (bis maximal 60°C) destillativ von überschüssigem Thionylchlorid und Toluol befreit, bis eine ca. 30 %ige Lösung des Säurechlorides in Toluol entstanden ist.

15    **2. Schritt: 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) - Rohprodukt**

Zu einer Lösung von 464 g Natriumcarbonat in 5,95 l Wasser werden bei 10°C sukzessive 1160 g 4-{4-[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-morpholin-3-on (VII) Hydrochlorid, 350 ml Wasser und 2,71 Aceton gegeben. Bei 8 bis 12°C werden 2535 g 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV) (30 %ige Lösung in Toluol) und weitere 517 ml Toluol zugegeben. Der Reaktionsansatz wird dann auf 50°C erwärmt, mit 2700 ml Aceton versetzt und weitere 30 Minuten bei 50 bis 53°C nachgeführt. Nach Abkühlen auf 26°C wird das ausgefallene Reaktionsprodukt abgesaugt und mit Wasser und Aceton gewaschen.

Ausbeute: 1998 g lösungsmittelhaltiges Rohprodukt.

25    Die ermittelte Restfeuchte beträgt 24,3 %, was einen errechneten Trockengewicht von 1505 g oder 98,7 % d. Th. entspricht.

**3. Schritt: 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) – Umkristallisation**

2120 g lösungsmittelhaltiges Rohprodukt (Restfeuchte 9,4 %) wird in 12 kg Essigsäure suspendiert und auf 110 bis 115°C erhitzt. Die entstandene Lösung wird 10 Minuten bei dieser Temperatur

- 9 -

nachgerührt und dann nach Klärfiltration auf 20°C abgekühlt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Essigsäure und Wasser gewaschen und dann getrocknet.

Ausbeute: 1818 g; entspricht 94,7 % der Theorie (bezogen auf das Trockengewicht vom Rohprodukt).

5 Schmelzpunkt: 230°C

**Patentansprüche**

1. Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid der Formel (I) durch Umsetzung von 4-{4-[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}morpholin-3-on (VII) Hydrochlorid mit 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV), dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe von Ether, Alkohol, Keton und Wasser oder in einem Gemisch davon unter Verwendung einer anorganischen Base durchgeführt wird.  
5
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einem Keton oder einem Gemisch von Keton und Wasser als Lösungsmittel durchgeführt wird.  
10
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung mit Natriumhydroxid, Natriumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat als anorganischer Base durchgeführt wird.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einem Aceton/Wasser-Gemisch als Lösungsmittel unter Verwendung von Natriumcarbonat als Base durchgeführt wird.  
15
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass eine wässrige Natriumcarbonatlösung vorgelegt wird und die Zugabe der Reaktanden bei einer Temperatur zwischen 10 und 15°C erfolgt und der Reaktionsansatz dann bei 50°C nachgerührt wird.  
20
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das so erhaltenen Rohprodukt der Verbindung der Formel (I) in einem anschließenden Schritt aus Essigsäure umkristallisiert wird.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei Aminomethyloxazolidinon (VII) Hydrochlorid durch Abspaltung der Phthalimidschutzgruppe von Oxazolidinonmethylphthalimid (VI) mit Methylamin in Ethanol als Lösungsmittel hergestellt wird, dadurch gekennzeichnet, dass Aminomethyloxazolidinon (VII) als Hydrochlorid in Substanz isoliert wird.  
25
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass nach erfolgter Umsetzung von Oxazolidinonmethylphthalimid (VI) mit Methylamin wässrige Salzsäure bei einer Tempe  
30

ratur zwischen 50 und 60°C zum Reaktionsgemisch bis zu einem pH-Wert zwischen 2 und 3 gegeben wird.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 oder 8, wobei Oxazolidinonmethylphthalimid (VI) durch Cyclisierung der Hydroxyaminoverbindung (V) mit einem Phosgenäquivalent hergestellt wird, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in Toluol als Lösungsmittel durchgeführt wird.  
5
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass Oxazolidinonmethylphthalimid (VI) durch Filtration isoliert wird.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 oder 10, wobei das Hydroxyamin (V) durch Umsetzung von (S)-Epoxyphthalimid (II) mit Anilinomorpholinon (III) in wässrigem Ethanol als Lösungsmittel hergestellt wird, dadurch gekennzeichnet, dass das Ethanol/Wasser Verhältnis 1:2 beträgt.  
10
12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Reaktionsgemisch nach ein bis zwei Stunden Reaktionsdauer mit Impfkristallen des Reaktionsprodukts (V) versetzt wird.  
15
13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Reaktionsgemisch gegen Ende der Reaktionszeit zweimal unter Rückfluss erhitzt und anschließend jeweils wieder auf die Reaktionstemperatur zwischen 55 und 65°C abgekühlt wird.
14. 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-  
20 2-thiophencarboxamid der Formel (I), erhältlich durch das Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13.
15. Verwendung von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid der Formel (I), erhältlich durch das Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe  
25 und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/014870

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C07D409/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/47919 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; STRAUB, ALEXANDER; LAMPE, THOMAS; POHLMANN,) 5 July 2001 (2001-07-05) cited in the application example 44	1-13
X	-----	14, 15
P, A	WO 2004/060887 A (BAYER HEALTHCARE AG; THOMAS, CHRISTIAN, R) 22 July 2004 (2004-07-22) cited in the application	1-13
P, X	the whole document & DE 103 00 111 A1 (BAYER HEALTHCARE AG) 15 July 2004 (2004-07-15) -----	14, 15

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 April 2005	26/04/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Lauro, P

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No PCT/EP2004/014870	
---	--

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0147919	A	05-07-2001	DE 19962924 A1 AT 289605 T AU 775126 B2 AU 2841401 A AU 2004218729 A1 BG 106825 A BR 0017050 A CA 2396561 A1 CN 1434822 A CZ 20022202 A3 DE 50009607 D1 EE 200200341 A WO 0147919 A1 EP 1261606 A1 HR 20020617 A2 HU 0203902 A2 JP 2003519141 T MA 25646 A1 MX PA02006241 A NO 20023043 A NZ 519730 A PL 355665 A1 SK 9082002 A3 TR 200201636 T2 TR 200401314 T2 US 2003153610 A1 ZA 200204188 A	05-07-2001 15-03-2005 15-07-2004 09-07-2001 04-11-2004 28-02-2003 05-11-2002 05-07-2001 06-08-2003 13-11-2002 31-03-2005 15-10-2003 05-07-2001 04-12-2002 31-12-2004 28-03-2003 17-06-2003 31-12-2002 28-01-2003 14-08-2002 25-02-2005 04-05-2004 01-04-2003 21-10-2002 23-08-2004 14-08-2003 27-05-2003
WO 2004060887	A	22-07-2004	DE 10300111 A1 AU 2003296728 A1 WO 2004060887 A1	15-07-2004 29-07-2004 22-07-2004
DE 10300111	A1	15-07-2004	AU 2003296728 A1 WO 2004060887 A1	29-07-2004 22-07-2004

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/014870

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 C07D409/14

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 01/47919 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; STRAUB, ALEXANDER; LAMPE, THOMAS; POHLMANN,) 5. Juli 2001 (2001-07-05) in der Anmeldung erwähnt	1-13
X	Beispiel 44 -----	14,15
P,A	WO 2004/060887 A (BAYER HEALTHCARE AG; THOMAS, CHRISTIAN, R) 22. Juli 2004 (2004-07-22) in der Anmeldung erwähnt	1-13
P,X	das ganze Dokument & DE 103 00 111 A1 (BAYER HEALTHCARE AG) 15. Juli 2004 (2004-07-15) -----	14,15



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
  - \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
  - \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
  - \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
  - \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
  - \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
  - \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
  - \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
  - \*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
19. April 2005	26/04/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL – 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Lauro, P

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

 Internationales Aktenzeichen  
**PCT/EP2004/014870**

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0147919	A	05-07-2001	DE	19962924 A1		05-07-2001
			AT	289605 T		15-03-2005
			AU	775126 B2		15-07-2004
			AU	2841401 A		09-07-2001
			AU	2004218729 A1		04-11-2004
			BG	106825 A		28-02-2003
			BR	0017050 A		05-11-2002
			CA	2396561 A1		05-07-2001
			CN	1434822 A		06-08-2003
			CZ	20022202 A3		13-11-2002
			DE	50009607 D1		31-03-2005
			EE	200200341 A		15-10-2003
			WO	0147919 A1		05-07-2001
			EP	1261606 A1		04-12-2002
			HR	20020617 A2		31-12-2004
			HU	0203902 A2		28-03-2003
			JP	2003519141 T		17-06-2003
			MA	25646 A1		31-12-2002
			MX	PA02006241 A		28-01-2003
			NO	20023043 A		14-08-2002
			NZ	519730 A		25-02-2005
			PL	355665 A1		04-05-2004
			SK	9082002 A3		01-04-2003
			TR	200201636 T2		21-10-2002
			TR	200401314 T2		23-08-2004
			US	2003153610 A1		14-08-2003
			ZA	200204188 A		27-05-2003
WO 2004060887	A	22-07-2004	DE	10300111 A1		15-07-2004
			AU	2003296728 A1		29-07-2004
			WO	2004060887 A1		22-07-2004
DE 10300111	A1	15-07-2004	AU	2003296728 A1		29-07-2004
			WO	2004060887 A1		22-07-2004